

平成26年度 新学術領域研究（研究領域提案型）事後評価結果（所見）

研究領域名

過渡的複合体が関わる生命現象の統合的理解 —生理的準安定状態を捉える新技術—

研究期間

平成21年度～平成25年度

領域代表者

嶋田 一夫（東京大学・薬学研究科・教授）

研究領域の概要

タンパク質の立体構造の視点に基づく構造生物学研究は、生命科学に大きく貢献している。しかしながら、技術的制約から、決定された立体構造の多くは、安定なタンパク質複合体や切り出された機能ドメインのものであり、必ずしも現実の状態を反映しているわけではない。一方、実際の生命現象においては、受容体の生体膜中の多量体化など、必ずしも安定とは言えない動的複合体状態が重要な役割を果たしている。本領域では、構造生物学をはじめとした様々な研究領域の研究者の相互協力により、生理的条件下における過渡的準安定複合体を原子・分子レベルの精度で可視化する方法論を確立し、従来の構造生物学的研究アプローチと合わせて過渡的準安定複合体が関わる生命現象の解明を行う。

領域代表者からの報告

1. 研究領域の目的及び意義

タンパク質の立体構造の視点に基づく構造生物学研究は、基盤技術として生命科学に大きく貢献している。しかしながら、技術的制約から、決定された立体構造の多くは、安定なタンパク質複合体や切り出された機能ドメインのものであり、必ずしも *in situ* の状態を反映しているわけではない。一方、実際の生命現象においては、受容体の生体膜中の多量体化、シグナル伝達における膜ドメイン構造、細胞内のシグナル開始複合体、および電子伝達における遭遇複合体の形成など、必ずしも安定とは言えない動的複合体状態が重要な役割を果たすことが明らかになりつつある。本領域では、構造生物学、分子生物学、ケミカルバイオロジー、1分子計測学などの研究者の相互協力により、生理的条件下における過渡的準安定複合体を原子・分子レベルの精度で可視化する方法論を確立し、開発された手法を生物学的に重要な個別の系に適用することにより実証する。そして、従来の構造生物学的研究アプローチと合わせて過渡的準安定複合体が関わる生命現象の解明を行うことを目的とした。

2. 研究の進展状況及び成果の概要

上記の目的達成のため、A01：準安定的に形成される生体分子複合体の構造とその機能発現機構、A02：準安定状態の動態を分子レベルで可視化する1分子観測技術の開発、A03：生理的準安定状態が引き金となって起こる高次生命現象の解析、の3つの研究項目を組織し、以下の成果を得た。

(1) GPCR の安定性を向上させる rHDL を利用した再構成法の確立し、ケモカイン受容体の相互作用様式の解明ならびに $\beta 2$ アドレナリン受容体の構造平衡と活性化の相関を解明した。(2)過渡的な複合体の結晶

化を可能とするテザー係留法、分子内架橋硬化法を開発し、プレ配列受容体の動的平衡認識モデルを計算科学による実証した。(3)超解像度顕微鏡 (STORM) を開発し、従来の回折限界を超える水平方向に 20 nm、奥行き方向に 60 nm の分解能を達成した。(4)リアクティブタグ法およびリガンド指向性トシル化学を開発し、細胞上の膜タンパク質や細胞内分子を特異的に標識する技術を開発した。(5) 生細胞内 NMR/MRI 観測のための高感度 19F プローブを開発した。またダイヤモンド窒素 - 空孔中心 (NVC) を用いた光検出磁気共鳴 (ODMR) 顕微鏡を開発し、細胞内のナノダイヤモンド分子のイメージおよびスペクトルを検出する技術を確立した。(6) 動的立体構造に基づいて免疫細胞およびがん細胞の体内動態制御機構の解明を行った。

審査部会における所見

A+ (研究領域の設定目的に照らして、期待以上の成果があった)

1. 総合所見

本研究領域は、様々な新規手法の開発により、過渡的準安定複合体の構造を原子・分子レベルで可視化することで生命現象を明らかにしようとする意欲的な研究領域である。これまでに構造生物学分野で得られていた安定複合体からはみえない過渡的構造、不安定な分子間相互作用、高速での変化などを明らかにするため、一分子構造生物学のためのツールが多数開発され、優れた研究成果が多く報告された。良くまとまった研究組織で組織内の連携研究も数多くあり、研究領域全体として効率的に推進された。また若手研究者育成も積極的に行われた。本領域研究の成果は当該分野の新たな展開に大きく貢献し、その関連学問分野への波及効果も大きい。総合的に本領域は、研究領域の設定目的に照らして、期待以上の成果があったと評価できる。

2. 評価の着目点ごとの所見

(1)研究領域の設定目的の達成度

過渡的なタンパク質の構造を明らかにし、分子間相互作用の解明、シグナル伝達、創薬ターゲット開発に挑むため、実験と理論、技術開発を3つの柱として、共同研究が展開された。利用価値が高い一分子、高速計測技術開発は高次生命現象解明に繋がり、既存の学問分野の枠に収まらない新興・融合領域の創成等を目指すものとして成果を収めた。一方、多様な研究者による新たな視点や手法による共同研究等の推進の点で、複合系の研究領域としては、生命科学領域内に留まらない研究者の多様さがやや不十分であった。

(2)研究成果

初期の計画をほぼ満点に近く成功させ、いずれも著名な学術雑誌に報告していることは注目すべき成果である。超解像度光学顕微鏡の開発により微小管像の取得に成功し、ストレス顆粒構成成分 RNA が外部とシャトルしていることを解明している。また、NMR 新規測定法や、結晶構造解析新法、分子イメージングの優れた方法など個性的な研究成果が多く見られ、領域全体として予想以上の成果があった。領域内共同研究から多くの論文が発表されている点からも、研究領域全体として優れた成果が上がったことを証明している。過渡的な複合体の観測法の確立としては申し分のない成果であるが、一方、それらに関わる生命現象の解明についてはやや不十分であった。また一般市民への成果の普及という点では、さらなる積極性が望まれた。

(3)研究組織

領域代表者の強いリーダーシップのもとに良くまとまった研究組織で組織内の連携研究も数多くあり、予想以上の成果をあげた点が評価できる。目的意識が明確な領域研究構成であったため、研究の進展が早く成果があがった。一方、公募研究の多様性など複合系領域課題としての研究の裾野を広げる試みがやや弱かった。

(4)研究費の使用

特に問題はなかった。

(5)当該学問分野、関連学問分野への貢献度

生体内の速い平衡で変化するタンパク質をどのように捉え理解するかは解決すべき研究課題であり、本研究領域はこの点において優れた成果を上げ、当該学問分野のさらなる研究目標設定に繋がっている点で貢献度は大きいと評価できる。さらに、NMR の改良、赤外分光、超解像光学顕微鏡、センサータンパク開発に成功しており、生命科学の関連学問分野研究に広く役立つと考えられ、その波及効果は大きい。

(6)若手研究者育成への貢献度

若手研究者のアカデミックポジションへの昇進や、多くの受賞など、若手研究者育成への貢献は大きいと評価できる。今後は、若手研究者の留学など海外での活躍への後押しを期待する。